Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Hans Roemer

Der Einfluß des Geburtsablaufes auf den Serumbilirubinspiegel des Neugeborenen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Hertwiga Nowak
aus Gurtsch/Strehlen

1970

Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Hans Roemer

Der Einfluß des Geburtsablaufes auf den Serumbilirubinspiegel des Neugeborenen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Hertwiga Nowak
aus Gurtsch/Strehlen

1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. K. Mayer

1. Berichterstatter: Privat-Dozent Dr. A. Pfleiderer
2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Roemer

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG • Tübingen

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

EINLEITUNG..... 1

I. DER SERUMBILIRUBINSPIEGEL DES NEUGEBORENEN..... 2

II. DIE URSACHEN DES SOGENANNTEN PHYSIOLOGISCHEN IKTERUS..... 4

III. DER EINFLUSS DER GEBURT AUF DEN BILIRUBIN-STOFFWECHSEL..... 14

a) Die Veränderungen an der Placenta..... 14

b) Geschlecht des Kindes..... 14

c) Geburtsgewicht des Kindes..... 15

d) Geburtstrauma..... 16

UNTERSUCHUNGSGUT..... 20

METHODIK..... 21

ERGEBNISSE

I. Spontangeburten

a) die Mutter betreffende Faktoren..... 24

b) das Kind betreffende Faktoren..... 30

II. Operativ entbundene und traumatisierte Kinder..... 35

DISKUSSION..... 40

ZUSAMMENFASSUNG..... 46

LITERATURVERZEICHNIS..... 47

LEBENSLAUF

Einleitung

Bekanntlich weisen alle Neugeborenen einen erhöhten Serumbilirubinspiegel auf. Dieser sogenannte physiologische Ikterus ist in erster Linie Folge einer funktionell unreifen Leber. Sieht man von einer gesteigerten Hämolyse ab, so gibt es eine Reihe weiterer Faktoren, die zu einem unphysiologisch hohen Anstieg des Serumbilirubins führen können.

Mehrfach wurde dabei auf den Einfluß des Geburtsverlaufes hingewiesen. MARTIUS et al.(1957a und b,1958) sprachen von einem geburtstraumatisch bedingten Belastungsikterus, ihnen wurde jedoch von verschiedenen Autoren widersprochen, die keine signifikante Abhängigkeit zwischen Geburtsverlauf und Bilirubinspiegel finden konnten.SCHELLONG (1962) und VEST (1961a).

Wegen dieser unterschiedlichen Auffassungen, die sich teilweise nur auf ein kleines Untersuchungsgut stützten, haben wir an der Universitäts - Frauenklinik in Tübingen 1964 und 1965 eine Reihenuntersuchung an insgesamt 433 Neugeborenen vorgenommen.

I. Der Serumbilirubinspiegel des Neugeborenen.

Bei ungefähr 50 - 80% der reifen Neugeborenen tritt am 2. bis 3. Tag ein Ikterus auf.KLUGE et al.(1964), KÜNZER (1959) u. PEIPER (1958). Bei einer Hämolyse beginnt der Ikterus dagegen meist schon am 1. Tag. KÜNZER (1959),KUNDRATITZ u.WOLF (1962),PEIPER (1958) u. VEST (1959a). Am 5. Tag ist bei reifen Neugeborenen im allgemeinen der Höhepunkt der Gelbfärbung erreicht. Bis zum Beginn der 2. Woche, spätestens bis deren Ende, ist die Färbung abgeklungen. Die durchschnittliche Dauer des Ikterus bei Kindern, die über 48 Stunden ikterisch sind, beträgt 11,4 Tage (σ6,2). BESKOW (1944/45). Während dieser Zeit ist das indirekte Bilirubin im Blut erhöht, die Stühle bleibem normal gefärbt, Bilirubin wird selten im Urin ausgeschieden und das Allgemeinbefinden ist nicht nennenswert gestört.KÜNZER (1959) u. PEIPER (1958).

Bei Frühgeborenen ist das Serumbilirubin immer etwas höher als bei reifen Neugeborenen, wobei überwiegend indirektes Bilirubin vorliegt.DIECKHOFF u.SCHMIDT (1959). Der Ikterus beginnt bei ihnen meist früher und dauert in der Regel länger als bei ausgetragenen Kindern.VEST (1959a). Dabei mag die verkürzte Lebensdauer der Erythrocyten eine geringe Rolle spielen.

Nach VEST (1961a) beträgt sie bei Frühgeborenen 14-20 Tage, bei reifen Neugeborenen ist sie mit 21-26 Tagen fast so groß wie beim Erwachsenen (27,4 Tage).

Am 1. Tag werden 6,8%, am 2. Tag 34,2%, am 3. Tag 45,9% und zu späteren Terminen nur noch 9,9% der Frühgeborenen gelb. SCHMÖGER (1955). Das Maximum des Bilirubinspiegels wird im allgemeinen am 4. - 5. Tag erreicht und beträgt im Durchschnitt 17,8 mg%. Ungefähr 20% der Frühgeborenen verliert ihre Gelbfärbung in der 1. und 2. Lebenswoche, über 50% bleibt bis in die 3. und 4. Woche ikterisch, die restlichen 30% noch darüber hinaus. DINE (1954) u. TÖRÖK u. SZÁBO (1960a).

YLPPÖ (1913) und später HIRSCH (1913) untersuchten als erste Bilirubin in Blut, Harn und Stuhl. Sie fanden, daß der bereits im Nabelvenenblut gegenüber dem Serum der Erwachsenen erhöhte Bilirubinspiegel noch anstieg und dann unter den Wert bei der Geburt abfiel. Die durchschnittlichen Bilirubinwerte im Nabelschnurserum liegen bei reifen, gesunden Neugeborenen bei 1,7 - 2,0 mg%. Am 2. Tag beträgt der durchschnittliche Bilirubinwert 5,23 mg%, am 3. Tag 6,13 mg% und fällt dann rasch ab. HSIA et al. (1953) u. LEIKIN et al. (1958). Bei Erythroblastosekindern findet man höhere Nabelschnurwerte (5,7 mg%), nach 24 Stunden Werte von 16,7 mg% und dann einen langsamen Anstieg oder Abfall.

HSIA (1953). Die Ausgangswerte bei Frühgeborenen sind fast dieselben wie bei reifen Neugeborenen (1,7-2,0 mg%), es kommt zum Anstieg auf 10 mg% und mehr, jedoch erst am 3. bis 4. Tag, und danach zu einem sehr langsamen Abfall.HILL et al. (1961).

II. Die Ursachen des sogenannten physiologischen Ikterus.

Der Hauptteil des Bilirubins entsteht aus dem Hämoglobin der zerfallenden Erythrocyten. Ein kleiner Teil fällt als Nebenprodukt oder Überschuß der Porphyrinsynthese und als Abbauprodukt von Myoglobin, Cytochromen und Katalase an.VEST (1963). Da beim Neugeborenen die Katalase und Methämoglobinreduktase noch nicht sehr aktiv sind und das reduzierte Glutathion instabil ist, können sie das fetale Hämoglobin nicht genügend vor Oxydation schützen. So sind verschiedene äußere Einflüsse, z.B. Vit K - Präparate, in der Lage, zu verstärkter Hämolyse und somit zum Ikterus zu führen.CLAIREAUX (1960) u. VEST (1961b).

Während der Fetalzeit wird das anfallende Bilirubin durch die Placenta ausgeschieden. Dabei stehen Bilirubingehalt des Mekoniums und der postpartale Anstieg des Serumbilirubins in umgekehrtem Verhältnis zueinander.VEST (1963). Nach der Geburt wird die Ausschei-

dungsfunktion von der Leber übernommen. Ihre Farbstoffsekretion ist während der Fetalzeit außerordentlich gering und nimmt erst in den letzten Entwicklungswochen nennenswerte, wenn auch noch völlig unzureichende Grade an.ROSS (1937). Möglicherweise besagt der etwas erhöhte Bilirubingehalt des fötalen Blutes, daß die placentare Ausscheidung einen höheren Gallenfarbstoffspiegel zur Voraussetzung hat als die hepatische.BETKE (1959).

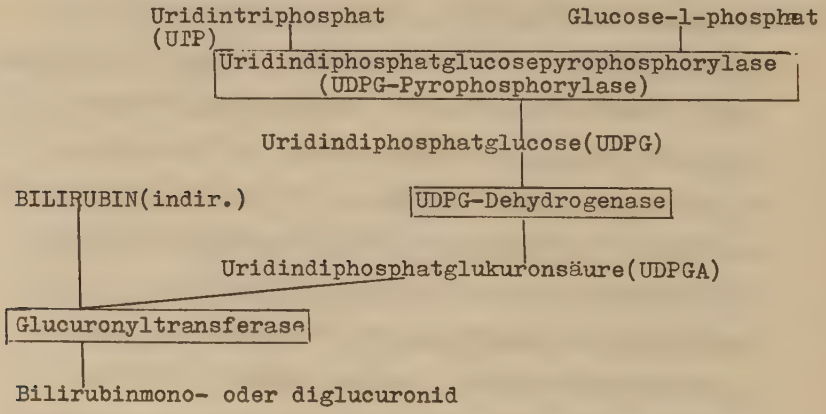
Bei normaler Leberfunktion könnte das Neugeborene sein täglich anfallendes Bilirubin in 15 Minuten ausscheiden, schätzungsweise beträgt das wirkliche Ausscheidungsvermögen nur 1 - 2% eines normal funktionierenden Organes.BILLING et al. (1954).

Im Serum lassen sich bekanntlich zwei Bilirubinfraktionen trennen: das freie, an Albumin gebundene oder indirekte Bilirubin und seinen Glucuronidester, das direkte Bilirubin. BILLING u.LATHE (1956),BILLING et al. (1957),SCHMID (1956a und b). Während diese Fraktion gut wasserlöslich ist und mit Stuhl und Urin ausgeschieden wird, ist das indirekte Bilirubin schwer wasserlöslich, im Serum nur zum geringen Teil (ca.3%) an Erythrocyren, zum überwiegenden Teil aber an Albumin gebunden, das lösungsvermittelnd wirkt.BILLING (1955),DUESBERG (1938)u. OSKI u.NAIMAN (1963). Die Bindung an Albumin ist reversibel und folgt dem Mas-

senwirkungsgesetz. Besteht z.B. eine Hypalbuminämie (bei Frühgeborenen - KÖNIG (1960)) oder wird das Bilirubin durch Medikamente (z.B. Sulfonamide, Salicylate oder Gantrisin -CLAIREAUX (1960), KAUFMANN (1965) u. ODELL (1959a)) aus seiner Bindung an das Albumin verdrängt, liegt es in freier Form vor und kann ins Interstitium diffundieren.

Beim Neugeborenen findet man Bilirubin fast nur in der indirekten, beim Erwachsenen dagegen in der direkten Form. SCHIFF u. FÄRBER (1922).

Die Konjugation des Bilirubins mit Glucuronsäure erfolgt über verschiedene Reaktionsstufen unter Beteiligung mehrerer Fermente vor allem in der Leber: BILLING u. LATHE (1958), DUTTON u. STOREY (1954), GRODSKY u. CARBONE (1957) u. SCHMID et al. (1957).



Das direkte Bilirubin besteht aus Pigment I = Monoglucuronid und Pigment II = Diglucuronid. Beim Neugeborenen findet man nur wenig Diglucuronid und kein Monoglucuronid (VEST (1963)),in Galle und Urin vor allem das Diglucuronid (SCHMID (1957)) und bei Gallestauung hauptsächlich das Monoglucuronid.BILLING (1955) u. GRAY (1957).

Bei Foeten und Neugeborenen besteht ein physiologischer Mangel an Glucuronyltransferase und wahrscheinlich auch an UDPG - Dehydrogenase.ROSS et al (1937). Nach der Geburt steigt die Enzymaktivität rasch an.BROWN u.BURNETT (1957),BROWN et al. (1958), GRODSKY et al. (1958) u. THEILE (1963). Erst nach etwa 3 Monaten entspricht jedoch das Glucuronidkopplungsvermögen dem von Erwachsenen und älteren Kindern.VEST (1959a u.b).

Die Leberinsuffizienz der Früh-und Neugeborenen äußert sich in einem verlangsamten Fructoseabbau nach i.v. Fructosebelastung gegenüber reifen Säuglingen. DIECKHOFF u.SCHMIDT (1959). Ebenso ergibt die Bromsulphthaleinprobe bei Frühgeburten eine verlängerte Ausscheidungszeit gegenüber ausgetragenen Spontangeburten desselben Alters.MARTIUS et al. (1957). Mit zunehmender Tragzeit, d.h. mit zunehmender Funktionstüchtigkeit der Leber, wird der Farbstoff schneller ausgeschieden.

Außer Bilirubin benötigen auch andere Stoffe dasselbe Fermentsystem, unter anderem Azetanilid.THEILE(1963), VEST (1959 b). SILVERMAN (1956) berichtete als erster über das gehäufte Vorkommen von Kernikterus bei Frühgeborenen nach Verabfolgung des Sulfonamides Gantrisin. Vermutlich wandert das durch Gantrisin aus seiner Albuminbindung verdrängte freie Bilirubin in die Cerebrospinalflüssigkeit ab, so daß trotz der beobachteten Erniedrigung des Blut-Bilirubinspiegels die Gefahr des Kernikterus erhöht wird.BLANC u.JOHNSON(1959), HARRIS et al. (1958) u. ODELL (1959a u.b).

Nach Verabreichung von Novobiocin traten ebenfalls Kernikterussymptome auf.GLEISS (1961). Dieses Medikament kann an die Stelle von Bilirubin treten durch eine direkte Wirkung auf die Glucuronyltransferase. Es wird dabei der Serumbilirubinspiegel, im Gegensatz zu Gantrisin, erhöht gefunden.HARGREAVES u.HOLTON (1962).

ALLISON (1955) und LAURENCE (1955) waren die ersten, die auf die Gefahr von Vit K-Analogen, vor allem des Synkavits, auf die Neugeborenen aufmerksam machten. Es wurden gehäuft Kernikterussymptome beobachtet nach der Verabreichung dieser Medikamente.KUNDRATITZ u. WOLF (1962),LAURENCE (1955),VEST (1961 b) u. WESPI (1958). Die auftretende Hyperbilirubinämie kommt

hauptsächlich zustande durch eine Hemmung der Glucuronyltransferase, die auch in vitro nachweisbar ist, HSIA et al. (1963),VEST (1958 b) u. WATERS et al.(1958), und zum Teil durch gesteigerten Erythrocytenabbau.VEST (1958 b),WILLI (1956a u.b). Bei Ratten konnte mit Synkavit nichts Ähnliches reproduziert werden. Es kam zur Hämoglobinurie und etwas verändertem Verhalten, was sich aber nach einiger Zeit spontan zurückbildete.LAURENCE (1955).

Bei parenteraler Verabreichung von 10 - 20 mg der wasserlöslichen Vit K-Analogen oder oraler Gabe ist kein oder nur ein sehr geringer Einfluß auf die Hyperbilirubinämie festzustellen.BOUND u.TELFER (1956), STRÖDER et al.(1957),VEST (1958a u.b). Dagegen führt eine parenterale Zufuhr von 30 mg und mehr zu einem deutlichen Bilirubinanstieg.BOUND u.TELFER (1956), VEST (1958a). Dieselbe Wirkung wird erzielt, wenn der Mutter in der Schwangerschaft, und vor allem kurz vor der Geburt, hochdosiert diese Vit K-Präparate verabreicht werden, da diese offenbar diaplacentar die kindliche Leber schädigen können.CLAIREAUX (1960), KAUFMANN (1965),LUCEY u.DOLAN (1959),VEST (1958 u. 1961). Kontrolluntersuchungen, bei denen einer Gruppe von Müttern Vit K-Präparate, der anderen nur Salzwasser verabreicht wurde, ergaben, daß bei der er-

sten die Kinder einen bis zu 5 mal so hohen Serumbilirubinspiegel aufwiesen.HILL et al. (1961).

Lange Zeit wurden Phenothiazinpräparate als eine Ursache der Hyperbilirubinämie angesehen. Vielfache Untersuchungen, bei denen den Müttern während der Schwangerschaft und vor der Geburt verschiedene Präparate gegeben wurden, ergaben jedoch, daß diese keinen Einfluß auf den Serumbilirubinspiegel nehmen. BELMONT et al. (1963),BROWN et al. (1957),CROSLAND u. FLOWERS (1963).

Dasselbe gilt für Phenacetin. Es führt zwar schon in geringen Dosen zu einem deutlichen Methämoglobinanstieg, eine eindeutige Hämolyse wurde jedoch in keinem Fall festgestellt.VEST (1962).

Das Hormon Pregnan-3(α),20(β)-diol ist in der Lage, die Aktivität der Glucuronyltransferase zu hemmen. ARIAS u.GARTNER (1964). Dadurch fällt vermehrt indirektes Bilirubin an, das die noch nicht voll funktionierende Leber nicht bewältigen kann. Man konnte diese Substanz aus einigen Frauenmilchen isolieren, nach deren Aufnahme die Kinder eine deutliche Hyperbilirubinämie zeigten.ARIAS (1964),GARTNER u.ARIAS (1960 u.1964),KRAMER-MAYER et al.(1968). Untersuchungen von GARTNER und ARIAS (1964) ergaben, daß bei etwa 1% aller vollgestillten Kinder diese Sub-

stanz die Ursache für einen Ikterus prolongatus ist. Dabei wird täglich etwa 1 mg Pregnan-3(α),20(β)-diol mit der Milch aufgenommen. Bei experimentell verabreichten Gaben von 0,33 mg/die traten bei zwei 6 und 8 Tage alten Säuglingen nach 4 Tagen Hyperbilirubinämien auf. Nach Absetzen normalisierten sie sich innerhalb von 3 Tagen. Bei zwei 34 und 66 Tage alten Säuglingen und Erwachsenen kam es bei gleicher Dosierung nicht zum Bilirubinanstieg.

Versuche, die Glucuronsäurekopplung des Bilirubins beim Neugeborenen durch Enzym - und Glucuronsäuregaben zu beschleunigen, sind fehlgeschlagen : Es wird nur ein unwesentlicher Teil der zugeführten Glucuronsäure zur Glucuronidsynthese verwendet.DRISCOLL et al. (1959),EISENBERG et al. (1955),KALLER u.KOLL (1953), SCHMOB et al. (1960). Bei Verabreichung natürlicher Steroide, oral oder i.m., an reife und gesunde Neugeborene stellten LAURITZEN und LEHMANN (1966) einen Bilirubinanstieg nach 1 - 2 Tagen fest, der nach Absetzen wieder zurückging. Ebenso kam es nach Gabe derselben Präparate an stillende Mütter zu einer Hyperbilirubinämie bei den Säuglingen. Corticoide und Saccharolacton haben jedoch auf das Serumbilirubin keinen Einfluß.THEILE (1963). Auch besteht keine Abhängigkeit des Bilirubinspiegels vom Blutzucker oder einer früh-

zeitigen Glucosefütterung.HAWORTH u.FORD (1963). ULSTROM und EISENKLAM (1964) entdeckten aber, daß durch Gabe von aktiver Tierkohle bei Neugeborenen unter 12 Stunden der Bilirubinspiegel zu senken ist. Es komme dabei durch die Kohle zu einer Bindung im Darm. LÜCKING und KÜNZER (1966) stellten fest, daß bei einer Dosis von 4,5 g Kohle/die Bilirubin in beträchtlichem Ausmaß gebunden wird, so daß nur noch wenig im Stuhl erscheint.

Warum es bei Neugeborenen von Diabetikerinnen gehäuft zu einer Hyperbilirubinämie kommt, ist noch ungeklärt. Möglicherweise ist es auf einen gestörten Glucosestoffwechsel der Kinder zurückzuführen oder auf die durch die hyalinen Membranen bedingte Hypoxämie, wodurch die bereits bestehende Leberinsuffizienz noch verstärkt wird.TAYLOR et al. (1959),ZETTERSTRÖM et al.(1958). Ebensowenig sind die Ursachen des Ikterus prolongatus bei kongenitalem Myxoedem (AKKEREN (1954),CHRISTENSEN (1956),SWOBODA u.WOLF (1955)) und bei Galaktosämie aufgeklärt. HSIA (1959),SCULTZE-JENA u. SCHAPER (1957).

Außer der Leberinsuffizienz ist noch ein unterschiedlicher Grad der Hämolyse an der Entstehung des Ikterus neonatorum beteiligt. Nach GOTTLIEB et.al.(1961) findet sich bei allen Kindern mit Ikterus neonatorum ein

hoher Lysolecithinspiegel, eine stark hämolytische Substanz, und ein hoher, freier Cholesterinspiegel. Die Hämolyse scheint der Kontrolle durch Cholesterin zu unterliegen, das aus den Erythrocyten frei wird. GOTTLIEB et al. (1961).

Schließlich bleibt anzufügen, daß bei früheinsetzender Gelbsucht, die lange anhält oder remittierend erscheint, an Gallengangsatresie oder Hepatitis gedacht werden muß, wenn eine Hämolyse als Ursache ausgeschlossen ist. Dabei liegt das Bilirubin vor allem als Monoglucuronid vor. BILLING (1955) u. GRAY (1957).

FÖRÖK und SZABO (1960 b) untersuchten die Ursache für die jahreszeitlichen Schwankungen in der Intensität des Neugeborenenikterus. Im Sommer und Frühherbst ist der Bilirubingehalt wesentlich geringer als während der anderen Jahreszeiten. Das liege 1) an der Ernährung der Mütter und 2) an der Photosensibilität des Bilirubins. LUCEY (1960). LUCEY et al. (1968) nutzten diese Tatsache zur rascheren Senkung des Bilirubins, indem sie bei 111 Kindern unter 2500 g Körpergewicht von der 12. bis 144. Lebensstunde eine Phototherapie durchführten. Diese Behandlung wird heute an vielen Kliniken, besonders in USA, durchgeführt. Wiederholte Austauschtransfusionen lassen sich dadurch weitgehend verhindern.

III. Der Einfluß der Geburt auf den Bilirubinspiegel.

a) Die Veränderungen an der Placenta.

GOTTLIEB und KEARNS (1931) und LUCEY (1960) konnten in vielen Fällen von Hyperbilirubinämie Veränderungen an der Placenta (z.B. Infarkte) feststellen. Sie vermuteten, daß durch die mechanische Störung der Placentardurchblutung das Leberparenchym geschädigt würde, da die Leber intrauterin als einziges Organ rein arterielles Blut durch die vena umbilicalis erhalte. Die anderen Organe können durch Durchblutungssteigerung kurzzeitig gegen Anoxie geschützt werden. Es würde also eine hypoxische Leberschädigung zu der schon bestehenden Leberunreife kommen. Die Veränderung der Placenta allein würde nicht zur Hyperbilirubinämie führen.MENTZEL u.WOLF (1963). Möglicherweise ist für die verminderte Leistung der Leber post partum die Änderung der Durchblutung mitverantwortlich, da die rein arterielle intrauterin durch die vena umbilicalis nach der Geburt abgelöst wird von der vorwiegend venösen durch die vena portae.MENTZEL u.WOLF (1963).

b) Geschlecht des Kindes.

KEHRER (1871) stellte als erster fest, daß die Ik-

terushäufigkeit bei Knaben mit 68,7% etwas höher liegt als bei Mädchen mit 65,0%. HILGENBERGER (1925) ermittelte fast dieselben Zahlen. Spätere Untersuchungen erbrachten ebenfalls etwas häufigere Hyperbilirubinämien bei Knaben, die bei der Geburt unreifer sind als Mädchen. BILLING et al. (1954), KLUGE et al. (1964), TÖRÖK u. SZÁBO (1960a), VAUGHAN (1961). Dieser Unterschied wird geringer bei einem Geburtsgewicht über 4000 g (KLUGE et al. (1964) und ist bei Negerkindern nicht nachweisbar. VAUGHAN (1961). CZERMAK (1955) und HOFFBAUER u. PETTENKOFER (1953) lehnen jedoch auf Grund statistischer Fehlerberrechnung einen reellen Unterschied zwischen Knaben und Mädchen ab. Ebenso konnten REICH u. MARTIN (1966) bei ihren Untersuchungen keinen Geschlechtsunterschied feststellen.

c) Geburtsgewicht des Kindes

Alle bisherigen Untersuchungen ergaben übereinstimmend, daß zwischen Geburtsgewicht und Höhe des Serumbilirubinspiegels eine gegensinnige Beziehung besteht. BILLING et al. (1954), BROWN et al. (1957), TROLLE (1964), WOOD et al. (1962), REICH u. MARTIN (1966). Dabei ist auffallend, daß bei Negerkindern der Serumbilirubinspiegel weniger ansteigt als bei gleichschweren Weißen, auch wenn die Nabelschnurwerte gleich sind. HOHMAN (1958), TAYLOR et al. (1963), TÖRÖK u. SZÁBO (1960a).

d) Geburtstrauma.

KEHRER (1871) beobachtete als erster, daß Kinder, die aus Beckenendlage oder durch operativen Eingriff geboren wurden, häufiger einen Ikterus bekamen als spontan aus Schädellage geborene. MARTIUS (1957 u. 1958) und MARTIUS u.HUBER (1964) fanden ebenfalls, daß nach geburtsmechanisch schwierigen und vor allem operativ beendeten Geburten, nach intrauteriner oder postpartaler Asphyxie vermehrt Ikterus auftritt, den sie als Belastungsikterus bezeichneten. Die Bromsulphthalein - Clearance ist bei diesen Kindern gegenüber spontan geborenen verzögert.

MILLER und REED (1958) machten darauf aufmerksam, daß Frühgeborene, deren Atmung und O_2- Aufnahme gestört waren, zu 20% einen höheren Bilirubingehalt entwickelten. WIEGAND und SCHNEEWEISS (1964) bestätigten diese Ergebnisse. Allerdings wurden nur gehäuft Hyperbilirubinämien gefunden, auf die Höhe des Serumbilirubins selbst hatte der Sauerstoffmangel keinen Einfluß. Zu denselben Ergebnissen kamen noch viele Autoren, die die Abhängigkeit des Serumbilirubinspiegels von prae- und postpartaler Asphyxie und Cyanose untersucht haben.BROWN et al.(1957),WOOD et al.(1962),ZUELZER (1960). Außerdem besteht nach TROLLE (1964) und ZUELZER (1960) ein Zusammenhang zwischen langer Ge-

burtsdauer und vermehrtem Ikterus.

MENTZEL und WOLF (1963) konnten an eineiigen Zwillingen und Frühgeborenen zeigen, daß Wehenmittel unter der Geburt eine signifikante Erhöhung des Bilirubinwertes zur Folge hatten, die jedoch ausblieb, wenn die Wehentätigkeit nur gering war. Als Wirkungsmechanismus wäre möglich : 1) direkte Beeinflussung des kindlichen Bilirubinstoffwechsels durch placentaren Übertritt der Wehenmittel, 2) Störung des kindlichen Stoffaustausches während einer forcierten und freqenten Wehentätigkeit mit Schädigung der kindlichen Leberfunktion. REICH und MARTIN (1966) stellten jedoch bei ihren Untersuchungen an Frühgeborenen keinen Einfluß der Wehenmittel auf das kindliche Serumbilirubin fest.

Besondere Bedeutung kommt zweifelsohne der Vakuumextraktion als Ursache einer Hyperbilirubinämie zu. Im April 1964 hat PFLEIDERER in Basel bei der Tagung der Oberrheinischen Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie nach einem Vortrag von M.Beutler: Forceps versus Vakuumextraktion, unseres Wissens erstmals darauf hingewiesen, daß die Bilirubinwerte nach Vakuumextraktion wesentlich höher liegen als die durchschnittlichen Werte nach 24 Stunden. Er hat sich dabei auf die hier ermittelten Zahlen gestützt. (vgl. PFLEIDERER (1964)).

Durch Erzeugung eines Vakuums kommt es zum Austritt

von Erythrocyten aus den Blutgefäßen. Der Abbau dieses Blutes bewirkt offensichtlich den verstärkten Ikterus, dessen weiterer Verlauf bestimmt wird durch die Größe des Hämatoms und den Reifegrad der Leber.KEPP u.LANGER (1963),WEILAND u.LANGER (1965). Während reife Neugeborene das aus dem Hämatom anfallende Bilirubin schnell eliminieren können, stellt es für Frühgeborene eine erhöhte Belastung dar. Es sollte daher bei ihnen eine Vakuumextraktion möglichst vermieden werden.WEILAND und LANGER (1965) wiesen darauf hin, daß in allen Fällen, in denen sie besonders hohe Bilirubinwerte gefunden hatten, eine intrauterine Asphyxie ausschlaggebend war für die Vakuumextraktion. Erreicht die Hyperbilirubinämie ihren Höhepunkt 1 - 2 Tage später als normal, so spricht das für einen zusätzlichen Mechanismus, nämlich Resorption des Hämatoms.

Nicht nur die Hämatome, wie sie nach Vakuumextraktion auftreten, sondern auch diffus verteilte und Kephalhämatome können zu einem derartigen Bilirubinanstieg führen, daß ein Blutaustausch nötig wird.DORTMANN u.KÜSTER (1962),LEONARD u.ANTONY (1961),PFLEIDERER (1965). Dabei sind letztere harmloser als die diffus verteilten. RAUSEN und DIAMOND (1961) beobachteten bei 3 Neugeborenen, deren Geburt nicht traumatisch verlaufen war, intensive Hämorrhagien ins Gewe-

be. Die Bilirubinwerte waren so hoch, daß ausgetauscht werden mußte.

Die Gegenseite, die einen Zusammenhang zwischen Geburtstrauma und Hyperbilirubinämie ablehnt, wird vor allem von KLUGE et al.(1964),SCHELLONG (1962),VEST (1961a),CABALLERO et al.(1964)vertreten. Sie konnten auf Grund ihrer Untersuchungen keine signifikante Abhängigkeit des Serumbilirubins des Neugeborenen von einem eventuellen Geburtstrauma feststellen.

Untersuchungsgut

Um vergleichbare Werte an einer großen Zahl von Fällen zu bekommen und um möglichst alle bekannten ursächlichen Faktoren für eine Hyperbilirubinämie auszuschließen, wurde bei 433 Neugeborenen zu genau demselben Zeitpunkt (40 h ± 2 h post partum) die Bilirubinbestimmung von 1 Untersuchungsperson (Autorin) nach genau der gleichen Methodik durchgefürt mit Registrierung aller Befunde auf Lochkarten und Vergleich mit dem Geburtsablauf.

Ausgeschlossen waren grundsätzlich Kinder von Rh- und ABO- inkompatiblen Müttern und alle Frühgeburten.

Keines der untersuchten Kinder wies körperliche Mißbildungen oder eine abnorme Verhaltensweise auf.

Methodik

Die Bestimmung des Gesamtbilirubins erfolgte mit dem Ultramikro - Analytical - System (UAS) der Firma Beckman/Spinco nach der Methode von JENDRASSIK u. GRÓF (1938). (ARDELT u.PFLEIDERER (1964)).

Das zu untersuchende Blut wurde aus der Ferse gewonnen und direkt in die zum System gehörenden Röhrchen aufgenommen. Frühestens 1/2 h bis spätestens 12 h nach der Blutentnahme mußte die Bestimmung erfolgen, da vergleichende Untersuchungen ergeben hatten, daß sich innerhalb dieser Zeitspanne der Bilirubinwert nicht änderte, wenn das Röhrchen ruhig im Kühlschrank aufbewahrt wurde.

Zur Erhöhung der Genauigkeit wurden je 2 Untersuchungsproben und 2 Vergleichslösungen, die nötig waren wegen der wechselnd starken Hämolyse, angesetzt und mit dem Mittelwert der Extinktion weitergerechnet.

Der Ansatz erfolgte nach folgendem Schema:

	Probe µl	Vergleichslösung µl
Aqua dest.	100	100
Serum	20	20
Coffeinlösung	150	150
Diazoreagenz	30	-
Salzsäurelösung	-	30
10 Min. Farbstoffentwicklung abwarten, dann		
Fehling II	80	80

nach weiteren 5 Minuten ablesen bei 580 mµ.

Die Herstellung der Coffeinlösung und der Fehling II-Lösung erfolgt nach den Vorschriften MATTENHEIMER.s, die des Diazoreagenz und der Salzsäurelösung nach der Arbeitsvorschrift der Firma Beckman/Spinco.

Die Extinktionen der Untersuchungsprobe und der Vergleichslösung werden gegen Wasser gemessen. Die Extinktion des Azobilirubins ergibt sich aus der Differenz der mittleren Extinktionen der Untersuchungs-

probe E_P und der Serumvergleichslösung E_V :

$$E = E_P - E_V$$

Die Einführung einiger Korrekturfaktoren ist notwendig, weil in der Untersuchungsprobe der sogenannte Azofarbstoff, in der Serumvergleichslösung das ungekuppelte Bilirubin auftritt:

Die Extinktion des gelben Azofarbstoffes läßt sich dadurch ermitteln, daß man bei der Bestimmung in Probe und Vergleich das Serum durch Wasser ersetzt. Bei dem verwendeten Gerät betrug sie: $E_G = 0{,}027$. Da dieser Wert von der Reinheit der Reagentien abhängig ist, muß er bei deren Wechsel neu ermittelt werden. Die jeweils vor einer Bestimmung frisch angesetzte Diazoreagenz fällt dabei nicht ins Gewicht.

Die Extinktion des in der Serumvergleichslösung noch ungekuppelten Bilirubins ergab bei dem verwendeten Gerät : $E_B = 0{,}0012$ c (mg%). Die Errechnung des Bilirubingehaltes c (mg%) erfolgte nach:

$$c\ (mg\%) = U' \cdot (E_P - E_V - 0{,}027)$$

Ergebnisse

Da die Abhängigkeit des Serumbilirubinspiegels von bestimmten äußeren und inneren Faktoren während der Geburt geprüft werden sollte, wurde folgende Einteilung getroffen :

I. Spontangeburten — II. operativ entwickelte und traumatisierte Kinder

a) die Mutter betreffende Faktoren

b) das Kind betreffende Faktoren

I. Spontangeburten

a) die Mutter betreffende Faktoren

Tab.1: Jahreszeiten

Geburtsdatum	Zahl	Serumbilirubin(mg%)
1.Jun.-30.Sept.	120	5,9
1.Okt.-31.Mai	232	5,5

Faßt man die vom 1. Juni bis 30. September und die vom 1. Oktober bis 31. Mai geborenen Kinder in jeweils einer Gruppe zusammen, so zeigt sich bei unserem Untersuchungsgut (Tab.1) kein Einfluß auf den Bilirubinwert.

Tab.2: Geburtenzahl

	Zahl	Serumbilirubin(mg%)
I.- para	132	5,6
II.u.III.- para	180	5,9
IV.u.mehr para	40	5,6

Aus Tab.2 ist ersichtlich, daß die Anzahl der Geburten keinen Einfluß auf das Serumbilirubin zu haben scheint.

Tab.3: Schwangerschaftsdauer

Tage	Zahl	Serumbilirubin(mg%)
238 - 250	3	7,2
251 - 260	12	5,9
261 - 270	54	5,6
271 - 275	55	5,8
276 - 280	82	5,8
281 - 285	64	5,8
286 - 290	41	5,4
291 - 295	18	5,9
296 u.mehr	3	2,7

Bei einer Schwangerschaftsdauer von 250 bis 295 Tagen besteht in unserem Untersuchungsgut kein Unterschied in der Höhe des Bilirubinspiegels. In diese Gruppe fallen 98,5% aller von uns untersuchten Kinder.

Bei den 3 Neugeborenen mit der Schwangerschaftsdauer von 238 - 250 Tagen lagen die Geburtsgewichte zwischen 2550 und 3220 g, die Körperlängen zwischen 47 und 51 cm. Es handelte sich somit nicht um Frühgeburten. Eines der Kinder wies jedoch mit 11,1 mg% ein hohes Bilirubin auf. In diesem Fall handelte es sich um die 12. Schwangerschaft bei 9 Aborten, 1 Totgeburt und 1 lebendes Kind. Es lag keine Blutgruppeninkompatibilität vor, die Wassermann'sche Reaktion war negativ.

Die 3 Kinder der letzten Gruppe aus Tab.3 mit einer Schwangerschaftsdauer von 296 und mehr Tagen wiesen ein großes Geburtsgewicht auf (2 über 3800g, 1 über 4250g).

Tab.4: Wehenmittel

	Zahl	Serumbilirubin(mg%)
Syntocinon allein	130	6,0
Wehenmittelinfusion	31	6,0
ohne Wehenmittel	191	5,7

Das Syntocinon wurde in fast allen Fällen unmittelbar

vor der Geburt des Kindes gegeben. Eine Einflußnahme auf das Serumbilirubin ist, wie auch nach Wehenmittelinfusion, nicht feststellbar.(Tab.4)

Tab.5: Medikamente unter der Geburt

	Zahl	Serumbilirubin(mg%)
Antibiotika (Penicillin,Paraxin)	3	5,7
Miltaun od.Dolantin	75	5,3
Morphium	28	6,0
Monzal	71	6,0
Efosin od.Pelerol	9	5,0
Phenothiazine (Megaphen)	4	7,1
ohne Medikamente	194	5,7

Legt man den Bilirubinwert 5,7 mg% (ohne Medikamente) zugrunde, so zeigen allein Kinder, deren Mütter Megaphen erhalten hatten, mit 7,1 mg% einen erhöhten Bilirubinwert. Wegen der geringen Fallzahl ist jedoch keine bindende Aussage zu machen.

Tab.6: Zeitdauer des Blasensprunges bis zur Geburt

Zeitdauer	Zahl	Serumbilirubin(mg%)
unter 5 Minuten	22	5,6
6 - 20 Minuten	38	5,2
21 - 60 Minuten	66	5,8
1 - 3 Stunden	82	5,5
3 - 5 Stunden	36	6,0
5 - 10 Stunden	34	5,2
über 10 Stunden	27	6,5

Die letzte Gruppe aus Tab.6, bei der der Blasensprung über 10 Stunden vor der Geburt stattfand, liegt mit dem Bilirubinwert von 6,5 mg% über dem Durchschnitt, alle übrigen Werte liegen im Normbereich.

Tab.7: Dauer der Eröffnungsperiode

Zeit (Stunden)	Zahl	Serumbilirubin(mg%)
1 - 3	56	5,7
3 - 5	75	5,8
5 - 8	95	5,7
8 - 11	42	5,6
11 - 15	47	6,0
15 und mehr	33	6,2

Tab.8: Dauer der Austreibungsperiode

Zeit (Minuten)	Zahl	Serumbilirubin(mg%)
unter 10	110	5,8
10 - 20	106	5,5
20 - 30	38	6,0
30 - 40	28	5,9
40 - 60	37	5,2
60 - 120	28	6,0
120 und mehr	5	6,5

In Tab.7 und Tab.8 fällt bei zunehmender Dauer der Eröffnungs- bzw. Austreibungsperiode ein Ansteigen des Serumbilirubins auf. Vor allem in der Gruppe, in der die Austreibungsperiode über 120 Minuten dauerte, ist der Bilirubinwert mit 6,5 mg% erhöht. Es ist also bei den von uns untersuchten Spontangeburten nur bei extrem langer Eröffnungs- bzw. Austreibungsperiode ein Anstieg des Gallenfarbstoffspiegels festzustellen.

Tab.9: Veränderungen an der Placenta

	Zahl	Serumbilirubin(mg%)
Infarkte	13	6,3
Placenta praevia und vorzeitige Lösung	3	6,6
ohne Veränderungen	336	5,1

In den 13 Fällen mit Placentarinfarkten lagen 9 Kinder mit ihren Bilirubinwerten im Normbereich. 4 Kinder wiesen Werte zwischen 8,0 mg% und 11,7 mg% auf. Alle 4 Kinder wogen bei ihrer Geburt über 2800 g. In 1 Fall lag eine extrem lange Geburtsdauer vor, in einem 2. Fall stieg das Serumbilirubin in den folgenden Tagen noch über 15 mg%.

Bei 2 der 3 Kinder mit Placenta praevia bzw. vorzeitiger Lösung wurden Bilirubinwerte von 6,3 mg% und 7,8 mg% gefunden. An den Kindern selbst und am sonstigen Geburtsverlauf gab es keine Auffälligkeiten.

b) das Kind betreffende Faktoren

Tab.10: Geschlecht

	Zahl	Serumbilirubin(mg%)
Mädchen	188	5,7
Knaben	161	5,8

Der Bilirubinspiegel ist 40 h nach der Geburt in unserem Kollektiv bei Entbindungen ohne geburtshilfliche Operationen bei Knaben und Mädchen gleich hoch.(Tab.10)

Tab.11: Geburtsgewicht

Gewicht (g)	Zahl	Serumbilirubin(mg%)
unter 2490	6	6,7
2500 - 2740	26	6,6
2750 - 2900	41	6,7
3000 - 3240	66	5,9
3250 - 3490	78	5,4
3500 - 3740	70	5,5
3750 - 3990	36	5,7
4000 - 4240	19	5,8
4250 und mehr	10	4,3

Tab.11 zeigt in den höchsten und niedrigsten Gewichtsklassen deutlich die gegensinnige Beziehung zwischen Geburtsgewicht und Serumbilirubin. Bei einem Geburtsgewicht von 3000g bis 4240g liegen die Bilirubinwerte im Normbereich. 76,4% aller untersuchten Spontangeburten fallen in diesen Bereich.

Dieselbe gegensinnige Beziehung zeigt die folgende Tab.12 zwischen Körperlänge und Höhe des Serumbilirubins. Bei einer Länge von 48 cm bis 54 cm liegen die Bilirubinwerte gleich hoch. Zu dieser Gruppe gehören 89,7% der Spontangeburten.

Tab.12: Körperlänge

Länge (cm)	Zahl	Serumbilirubin(mg%)
unter 45	1	3,2
46 und 47	29	6,3
48 und 49	85	5,6
50	74	6,0
51 und 52	115	5,6
53 und 54	42	5,8
55 und mehr	6	4,3

Tab.13: Asphyxie nach der Geburt

	Zahl	Serumbilirubin(mg%)
schwer	5	6,2
leicht	10	5,2
Freimachen der Atemwege	57	5,7
ohne Asphyxie	280	5,8

Unter leichter Asphyxie sind Kinder zusammengefaßt mit leichter Cyanose und O_2- Beatmung. Zu der Gruppe mit schwerer Asphyxie gehören Kinder, die eine starke Cyanose hatten und intubiert werden mußten. Die Spon-

tangeburten mit schwerer Asphyxie weisen ein erhöhtes, die mit leichter ein niedrigeres Serumbilirubin auf. In den Fällen, in denen lediglich die Atemwege frei gemacht wurden, liegt der Bilirubinwert im Normbereich. Faßt man diese 3 Gruppen zusammen, so ergibt sich ein Durchschnittswert von 5,7 mg%. Es besteht dann kein Unterschied gegenüber den 280 Fällen ohne Asphyxie.

Tab.14: Kopfgeschwulst

	Zahl	Serumbilirubin(mg%)
ohne Kopfgeschwulst	194	5,6
kleine	146	6,0
große	5	7,5
Kephalhämatom	5	4,3
Hämatom im Gesicht	1	7,2

Tab.14 zeigt, daß nur bei großer Kopfgeschwulst eine Erhöhung des Serumbilirubins festzustellen ist. In diesen 5 Fällen handelte es sich um reife und z.T. große Kinder. Bei 3 von ihnen dauerte die Eröffnungsperiode 11 - 15 Stunden, die Austreibungsperiode bei 2 davon zwischen 1 und 2 Stunden. 1 Kind mit einem Geburtsgewicht von 3850g wies ein Serumbilirubin von 8,4 mg% auf bei einer Austreibungsperiode von mehr als 2 Stunden.

Greift man aus allen Spontangeburten diejenigen heraus, bei deren Geburt keine der bisher angeführten, von der Norm abweichenden Faktoren eine Rolle spielten (d.h. Kinder mit: Schwangerschaftsdauer von 251 - 295 Tagen, Eröffnungsperiode bis 11 Stunden, Austreibungsperiode bis 60 Minuten, Geburtsgewicht zwischen 3000 - 4240g, Körperlänge von 48 - 54 cm, ohne: Wehenmittel und Medikamente an die Mutter, Fieber der Mutter, Asphyxie prae- und postnatal, Kopfgeschwulst oder Veränderungen an der Placenta), so ergeben sich folgende Werte:

Tab.15: Spontangeburten

	Zahl	Serumbilirubin(mg%)
alle	352	5,8 ($\sigma = \pm 0,12$)
ohne die oben angeführten Faktoren (reine Fälle)	86	5,6 ($\sigma = \pm 0,21$)
mit diesen Faktoren	266	5,8 ($\sigma = \pm 0,14$)

Bei der Aufgliederung in die einzelnen oben genannten Faktoren waren teilweise deutliche Unterschiede in der Höhe der Bilirubinwerte zu sehen. Stellt man jedoch alle Spontangeborenen zusammengefaßt den reinen Fällen gegenüber, so liegen beide Durchschnittswerte im selben Bereich.

II. operativ entwickelte und traumatisierte Kinder

Faßt man zunächst alle operativ entwickelten und traumatisierten Kinder zusammen und vergleicht sie mit den reinen Fällen der Spontangeburten, so liegt der Bilirubindurchschnittswert bei den Kindern mit geburtshilflichen Operationen höher.(Tab.16)

Tab.16:

Art der Entbindung	Zahl	Serumbilirubin(mg%)
spontan (reine Fälle)	86	5,6 ($\sigma = \pm 0,21$)
operativ	81	6,6 ($\sigma = \pm 0,29$)

Stellt man die prozentuale Häufigkeit der Einzelwerte graphisch dar, so ergibt sich folgende Verteilung:

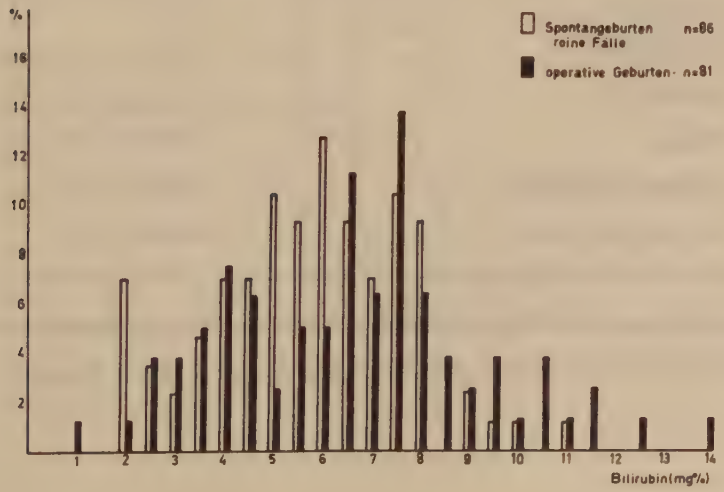


Abb.1

Abb.1 läßt erkennen, daß bei den Spontangeburten der Gipfel um 6,0 mg% liegt, bei den operativ entwickelten Kindern um 7,5 mg% Serumbilirubin bei einer breiteren Basis. (Bilirubinwerte von 1,0 mg% bis 14,0 mg%).

Wir haben nun die operativ entwickelten und traumatisierten Kinder den jeweiligen Eingriffen entsprechend in Gruppen zusammengefaßt. Bei der Übersicht über die Bilirubinwerte nach den verschiedenen geburtshilflichen Operationen ergeben sich eine Reihe von Unterschieden:

Tab.17: Art der Entbindung

	Zahl	Serumbilirubin(mg%)
Kristeller-u.Spiegelgeburt	12	6,0
Manualhilfe	15	5,9
Extraktion	5	6,4
Forceps	3	3,9
Vakuum	23	8,0
Vakuum u. Forceps	1	10,4
Sectio caesarea	22	6,3

Auffallend sind die niedrigen Werte in den 3 Fällen von Forceps - Entbindung, die sehr hohen Werte nach Vakuum-

extraktion und die extremen 10,4 mg% in dem einen Fall, in dem Vakuum und Forceps angewendet wurden. Dieses Kind hatte ein Geburtsgewicht von 4020g bei einer Länge von 53 cm. Die Eröffnungsperiode dauerte 26 Stunden 30 Minuten, die Austreibungsperiode 1 Stunde 45 Minuten. Wegen Geburtsstillstandes bei Beckenausgangsverengerung wurde zunächst eine Vakuumextraktion versucht, die Entbindung schließlich durch Forceps beendet. Das Kind wies eine große Kopfgeschwulst auf.

In den 3 Fällen von Forcepsentbindung war die Indikation zu diesem Eingriff jeweils die drohende intrauterine Asphyxie mit Alteration der kindlichen HT.

Die einzelnen Indikationen zur Vakuumextraktion gehen aus Tab.18 hervor:

Tab.18: Indikationen zur Vakuumextraktion

	Zahl	Serumbilirubin(mg%)
drohende intrauterine Asphyxie	12	8,6
Geburtsstillstand	10	7,1
Praeeklampsie	1	9,9

In dem einen Fall der Praeeklampsie hatte die Mutter vor der Geburt Megaphen erhalten. Das Kind selbst war

normalgewichtig und reif. Vergleicht man die beiden anderen Gruppen in Tab.18, so fällt auf, daß bei den Kindern mit intrauteriner Asphyxie der Bilirubindurchschnittswert über dem der Gruppe mit Geburtsstillstand liegt. Demgegenüber weisen die Kinder nach Forcepsentbindung ein auffallend niedriges Serumbilirubin auf, obwohl in allen Fällen die intrauterine Asphyxie die Ursache für diesen Eingriff darstellte.

Gliedert man die durch Vakuumextraktion entbundenen Kinder nach der Größe ihrer Kopfgeschwulst auf, so ergeben sich folgende Werte:

Tab.19:

Kopfgeschwulst	Zahl	Serumbilirubin(mg%)
kleine	10	8,1
große	8	8,4
Kephalhämatom	5	7,1

In allen 3 Gruppen sind die Bilirubinwerte erhöht. Bei den Kindern mit Kopfgeschwulst liegen die Werte etwas höher als bei den Kephalhämatomen, wobei kein Unterschied besteht zwischen großer und kleiner Kopfgeschwulst.

Wegen der teilweise niedrigen Fallzahlen und der fehlenden Vergleichsmöglichkeiten innerhalb der eigenen Gruppe sind in den folgenden 2 Tabellen die Werte von spontan und operativ entwickelten Kindern zusammengefaßt.

Tab.20: intrauterine Asphyxie

Art der Entbindung	Zahl	Serumbilirubin(mg%)
spontan	4	4,8
operativ	27	7,1

Wie schon in den Fällen nach Forcepsentbindung liegt auch bei den Spontangeburten mit intrauteriner Asphyxie der Serumbilirubinspiegel auffallend niedrig.

Tab.21: Fieber unter der Geburt (ab 37,5°C)

°Celsius	Zahl	Serumbilirubin(mg%)
spontan: bis 38,5°	2	5,7
operativ: bis 38,5°	5	7,4
operativ: über 38,5°	2	10,4

Bei den operativen Fällen bis 38,5° wurde 4 mal Vakuum und 1 mal Manualhilfe angewendet, in den 2 Fällen über 38,5° 1 mal Sectio caesarea und 1 mal Manualhilfe.

Die beiden spontan geborenen Kinder weisen gegenüber den operativ entwickelten ein niedrigeres Serumbilirubin auf.

Diskussion

Die Bestimmung des Gesamtbilirubins im Serum erfolgte mit dem Ultramikro-Analytical-System (UAS) der Firma Beckman/Spinco nach der Methode von JENDRASSIK und GRÓF, modifiziert von ARDELT u. PFLEIDERER jr.

Wir bestimmten den Bilirubinwert 40 h $\pm$ 2 h nach der Geburt bei 433 Neugeborenen (352 Spontangeburten und 81 operativ entwickelte und traumatisierte Kinder).

Der Durchschnittswert der spontan geborenen Kinder liegt bei 5,8 mg% ($\sigma = \pm 0{,}12$) und fügt sich somit in die Werte, die HSIA et al.(1953) und LEIKIN et al.(1953) angegeben haben, ein. Danach beträgt der mittlere Wert am 2.Tag post partum 5,23 mg%, am 3.Tag 6,13 mg% und fällt dann rasch ab. Der Durchschnittswert aller operativ entwickelten Kinder liegt bei 6,6 mg% ($\sigma = \pm 0{,}29$).

Unsere Untersuchungen bestätigen alle bisher vorliegenden Ergebnisse, daß zwischen Geburtsgewicht bzw. Körperlänge und dem Bilirubinspiegel eine gegensinnige Beziehung bestehe. Dies gilt für die höchsten und niedrigsten Gewichtsklassen.Dieselben Resultate liegen für die Schwangerschaftsdauer vor.

Die Frage erscheint wichtig, ob die Geburtenzahl einen Einfluß auf das Serumbilirubin hat, da im allgemeinen

das Trauma bei der 1.Geburt größer ist als bei den nachfolgenden. Nach unseren Untersuchungen weisen jedoch die erstgeborenen Kinder kein höheres Bilirubin auf.Dieselben Ergebnisse wurden von KLUGE (1964) erbracht.

Es sind viele Untersuchungen geführt worden, ob das Geschlecht einen Einfluß auf den Gallenfarbstoffwechsel hat. In unserem Fall ist keine Differenz zwischen beiden Geschlechtern feststellbar. Während frühere Autoren, wie KEHRER (1871),HILGENBERGER (1925),BILLING et al.(1954), TÖRÖK u. SZÁBO (1960a) ein häufigeres Auftreten einer Hyperbilirubinämie bei Knaben feststellten, werden in letzter Zeit Geschlechtsunterschiede abgelehnt.z.B.REICH u. MARTIN (1966).

Gliedert man die Gesamtgeburt auf in Eröffnungs- und Austreibungsperiode, so ist nur bei extrem langen Zeiten ein Anstieg des Bilirubins zu bemerken.(Eröffnungsperiode über 15 Stunden, Austreibungsperiode über 2 Stunden). Nimmt man die Dauer des Blasensprunges bis zur Geburt, so findet sich bei uns eine Bilirubinerhöhung, wenn der Blasensprung 10 Stunden und länger vor der Geburt stattfand.Von den Kindern mit extrem langer Eröffnungs- bzw. Austreibungsperiode weisen 26% diesen lange zurückliegenden Blasensprung auf. Die Bilirubinwerte dieser Kinder liegen jedoch, bis auf eine Ausnahme, im Normbereich.

Beim Vergleich der Serumbilirubinwerte bei kleiner Kopfgeschwulst mit denen bei großer sieht man, daß die Werte bei diesen über dem Durchschnitt liegen, während eine Steigerung des Bilirubins bei kleiner Kopfgeschwulst nicht feststellbar ist. Dasselbe gilt für die Fälle mit Kephalhämatomen. Gleiche Beobachtungen wurden von DORTMANN u.KÜSTER (1962), LEONARD u.ANTONY (1961), PFLEIDERER (1965) und RAUSEN u.DIAMOND (1961) gemacht.

Nach Verabreichung verschiedener Medikamente an die Mutter während der Geburt fällt bei unseren Untersuchungen lediglich nach Gabe von Phenothiazinen (hier: Megaphen) eine Hyperbilirubinämie auf. Jedoch ist wegen der niedrigen Fallzahl keine eindeutige Schlußfolgerung möglich. In der Literatur ist umstritten, ob dieses Medikament eine Beeinträchtigung bewirkt. BELMONT et al. (1963), BROWN et al. (1957), CROSLAND u.FLOWERS (1963).

Die Frage, ob Wehenmittel den Serumbilirubinspiegel reifer Neugeborener beeinflußt, muß nach unseren Untersuchungsergebnissen verneint werden. Weder nach Syntocinon allein noch nach Wehenmittelinfusionen konnten wir erhöhte Bilirubinwerte feststellen. MENTZEL und WOLF (1963) berichteten über eine signifikante Erhöhung bei eineiigen Zwillingen und Frühgeborenen nach Gabe von Wehenmitteln. Möglicherweise sind diese Ergebnisse durch die Unreife dieser Kinder bedingt.

Wegen der bekannten Photosensibilität des Bilirubins und der dadurch bedingten jahreszeitlichen Schwankung in der Intensität des Neugeborenenikterus haben wir die im Sommer geborenen Kinder zusammengefaßt. Ihr Durchschnittsbilirubinwert liegt jedoch nicht niedriger als bei den anderen Kindern. Allerdings war keines der Neugeborenen bis zu dem Zeitpunkt der Blutentnahme, 40 h post partum, Sonnen- oder UV-Bestrahlung ausgesetzt. TORÖK u.SZABO (1960 b), LUCEY et al.(1968) berichten über die niedrigen Werte während des Sommers, letztere nutzten diese Tatsache aus, um durch Phototherapie eine raschere Senkung des Serumbilirubins herbeizuführen.

Es ist wahrscheinlich, daß es bei Veränderungen an der Placenta zu Durchblutungsstörungen v.a. der kindlichen Leber kommt und somit zu einer Beeinflussung des Serumbilirubinspiegels. In unserem Untersuchungsgut weisen die Fälle mit Placentarinfarkten höhere Bilirubinwerte auf als die Kinder mit unauffälliger Placenta. In den 3 Fällen mit Placenta praevia bzw. vorzeitiger Lösung ist die Erhöhung noch deutlicher. Dieselben Ergebnisse wurden von GOTTLIEB u.KEARNS (1931) und LUCEY (1960) gefunden.

Wir wollten prüfen, ob Fieber der Mutter während der Geburt einen Einfluß auf den kindlichen Gallenfarbstoffwechsel nimmt. Die betreffenden spontan geborenen Kin-

der liegen jedoch mit ihren Bilirubinwerten im Normbereich.

Unser Kollektiv enthält 81 operativ entwickelte und traumatisierte Kinder, die wir gesondert untersucht haben. Der Durchschnittswert aller dieser Kinder liegt bei 6,6 mg%, aufgegliedert in die einzelnen geburtshilflichen Operationen ergeben sich z.T. erhebliche Unterschiede: Nach Sectio caesarea und Extraktion fallen leicht erhöhte Bilirubinwerte auf. In den 3 Fällen nach Forceps-Entbindung sind die Werte dagegen auffallend niedrig. Die Kinder jedoch, die durch Vakuumextraktion geboren wurden, liegen mit ihrem Bilirubinspiegel weit über allen anderen. Betrachtet man diese Kinder, so ist sicherlich die Kopfgeschwulst mitverantwortlich für die Hyperbilirubinämie, denn auch die spontan geborenen Kinder mit großer Kopfgeschwulst weisen ein erhöhtes Serumbilirubin auf. Der durch die Resorption des Hämatomes bedingte Anstieg des Gallenfarbstoffes im Serum ist nach WEILAND u.LANGER (1965) etwa am 5. bis 7. Tag post partum zu erwarten. Dieser Mechanismus kann somit bei unseren Untersuchungen keine Rolle gespielt haben.

WEILAND u.LANGER (1965) berichteten ferner, daß bei ihnen die intrauterine Asphyxie die häufigste Indikation zur Vakuumextraktion darstellte. Bei uns war sie etwa

in 50% der Fälle die ausschlaggebende Ursache. Diese Kinder weisen gegenüber denen, die wegen Geburtsstillstandes durch Vakuum extrahiert wurden, ein höheres Bilirubin auf. Andererseits liegen aber die spontan geborenen Kinder, bei denen eine intrauterine Asphyxie vorlag, und die nach Forceps-Entbindungen, die alle aus diesem Grund durchgeführt wurden, mit ihrem Serumbilirubin sehr niedrig. Es scheint deshalb, daß die beiden Faktoren, Hämatombildung und intrauterine Asphyxie, nicht ausreichen, um die Hyperbilirubinämie nach Vakuumextraktion zu erklären.

Zusammenfassung

Wir bestimmten das Gesamtbilirubin im Serum nach der Mikromethode nach JENDRASSIK u.GRÓF, modifiziert von ARDELT u.PFLEIDERER. Die Blutentnahme erfolgte 40h ± 2h nach der Geburt aus der Ferse. Der mittlere Serumbilirubinspiegel bei 352 spontan geborenen Kindern liegt bei 5,8 mg%(σ=0,12). Bei durch geburtshilfliche Operationen geborenen Kindern beträgt der durchschnittliche Wert dagegen 6,6 mg%(σ=0,29).

Unsere Untersuchungen ergaben:

1. Die Jahreszeiten, das Geschlecht und die Parität der Mutter haben keinen Einfluß auf den Serumbilirubinspiegel.
2. Wehenmittelgaben beeinflussen nicht den Bilirubinspiegel ebenso wie verschiedene Medikamente, mit Ausnahme von Megaphen. Fieber der Mutter hat ebenfalls keinen Einfluß.
3. Spontangeburten mit intrauteriner Asphyxie haben normale Werte. In den Fällen von Placentarinfarkten oder Placenta praevia liegen die Werte höher.
4. Geburtsgewicht und Körperlänge zeigen in den unteren und oberen Grenzwerten gegensinnige Beziehung zur Höhe des Bilirubins. Bei langer Schwangerschaftsdauer liegen dieselben Verhältnisse vor.
5. Bei großer Kopfgeschwulst sind die Bilirubinwerte auch ohne operativen Eingriff höher.
6. Nach Sectio caesarea und Extraktion finden sich leicht erhöhte Bilirubinwerte. Auffallend niedrig liegen sie dagegen nach Forceps-Entbindung.
7. Die Bilirubinwerte nach Vakuumextraktion liegen deutlich über allen anderen. Zu 50% wurde dieser Eingriff wegen intrauteriner Asphyxie durchgeführt. Die Werte nach Forceps-Entbindung bzw. bei Spontangeburten mit intrauteriner Asphyxie liegen jedoch im Normbereich.

Literaturverzeichnis

AKKEREN, Y.:
Prolonged jaundice in the newborn associated with congenital myxedema. A syndrom of practical importance.
Acta paediatr.(Uppsala) 43, 411 (1954)

ALLISON, A.C.:
Danger of Vit K to newborn.
Lancet I, 669 (1955)

ARDELT, W. PFLEIDERER, A. jr.:
Die Bestimmung des Gesamtbilirubins in kleinsten Serummengen mit dem Ultramikro-Analytical-System (UAS) der Firma Beckman/Spinco nach der Methode von Jendrassik und Gróf.
Klin.Wschr. 42, 971 (1964)

ARIAS, I.M.:
Prolonged neonatal unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast feeding and a steroid, pregnane-3(α),20(β)-diol in maternal milk that inhibits glucuronide formation in vitro.
J.Clin.Invest. 43, 2037 (1964)

ARIAS, I.M., GARTNER, L.M.:
Production of unconjugated hyperbilirubinemia in full-term newborn infants following administration of pregnane-3(α),20(β)-diol.
Nature 203, Nr.4951, 1292 (1964)

BELMONT, A.P., CHERRY, J.D., LUCEY, J.F.:
A lack of relationship between phenothiazine administration to mothers in labor and hyperbilirubinemia of prematurity.
Amer.J.Obstet.Gyn. 87, 538 (1963)

BESKOW,B.:
The duration of physiological icterus neonatorum.
Acta paediatr.(Uppsala) 32, 323 (1944/45)

BETKE,K.:
Bilirubin und Bilirubinausscheidung.
Die physiologische Entwicklung des Kindes,
hrsg. von F.Linneweh,S.172,Springer,Berlin 1959

BILLING,B.H., COLE,P.G., LATHE,G.H.:
Increased plasma bilirubin in newborn infants in relation to birth-weight.
Brit.Med.J. 2, 1263 (1954)

BILLING,B.H.:
The three serum bile pigments in obstructive jaundice and hepatitis.
J.Clin.Path. 8, 126 (1955)

BILLING,B.H., LATHE,G.H.:
The excretion of bilirubin as an ester glucuronide, giving the direct van den Bergh reaction.
Biochem.J. 63, 6 P (1956)

BILLING,B.H., COLE,P.G., LATHE,G.H.:
The excretion of bilirubin as a diglucuronide giving the direct van den Bergh reaction.
Biochem.J. 65, 774 (1957)

BILLING,B.H., LATHE,G.H.:
Bilirubin metabolism in jaundice.
Amer.J.Med. 24, 111 (1958)

BLANC,W.A., JOHNSON,L.:
Studies on Kernicterus.
J.Neuropath. 18, 165 (1959)

BOUND,J.P., TELFER,T.P.:
Effect of Vit K dosage on plasma bilirubin levels in premature infants.
Lancet I, 720 (1956)

BROWN,A.K., BURNETT,H.:
Studies on the neonatal development of the glucuronide conjugation system.
Amer.J.Dis.Child. 94, 510 (1957)

BROWN,A.K., ZUELZER,W.W., ROBINSON,A.R.:
Studies in Hyperbilirubinemia. Hyperbilirubinemia of the newborn unrelated to iso-immunisation.
Amer.J.Dis.Child. 93, 263 (1957)

BROWN,A.K., ZUELZER,W.W., BURNETT,H.H.:
Studies on the neonatal development of the glucuronide conjugation system.
J.Clin.Invest. 37, 332 (1958)

CABALLERO,A., MARTINEZ,M., CONZALEZ-COVIELLA,L.:
Bilirubinemia del recien hacido extraído por VE.
Acta ginec.(Madr.) 15, 473 (1964) und
Ber.Gyn. 91, 84

CHRISTENSEN,J.F.:
Prolonged icterus neonatorum and congenital Myxedema.
Acta paediatr. 45, 367 (1956)

CLAIREAUX,A.E.:
Neonatal hyperbilirubinemia.
Brit.Med.J. 1528 (1960)

COLE,P.G., LATHE,G.H., BILLING,B.H.:
Separation of bile pigments of serum, bile and urine.
Biochem.J. 57, 514 (1954)

CROSLAND,D.M., FLOWERS,CH.E.jr.:
Chlorothiazide and its relationship to neonatal jaundice.
Obstet.and Gynec. 22, 500 (1963)

CZERMAK,H., KREJCI,A., WOLF,H.C.:
Heterospezifische Schwangerschaft und Icterus neonatorum.
Österr.Zschr.Kinderhk. 11, 146 (1955)

DIECKHOFF,J., SCHMIDT,J.:
Zur Leberfunktion des reifen und unreifen Neugeborenen.
Archiv f. Kinderheilkunde 159, 113 (1959)

DINE,M.S.:
Hyperbilirubinemia in the newborn premature infant.
Amer.J.Dis.Child. 88, 810 (1954)

DORTMANN,A., KÜSTER,F.:
Hämatome als Ursache einer gefährlichen Hyperbilirubinämie bei Neugeborenen.
Kinderärztl.Prax. 30, 489 (1962)

DRISCOLL,S.G., HSIA,D.Y.Y., DENNEN,D.A., DOWBEN,R.M.:
Sodium glucuronate and glucuronolactone in bilirubin conjugation and formation of borneol glucuronide.
Amer.J.Physiol. 197, 1322 (1959)

DUESBERG,R.:
Über den Auf- und Abbau des Blutfarbstoffes.
Klin.Wschr. 17, 1353 (1938)

DUTTON,G.J., STOREY,J.D.E.:
Urine compounds in glucuronides acid metabolism.
I.The formation of glucuronide in live suspension.
Biochem.J. 57, 375 (1954)

EISENBERG,F., FIELD,J.B., STETTEN,D.:
Studies on glucuronide conjugation in man.
Arch.Biochem. 59, 297 (1955)

GARTNER,L.M., ARIAS,I.M.:
Production of unconjugated hyperbilirubinemia in full-term newborn infants following administration of pregnane-3(α),20(β)-diol.
J.Pediat. 65, 1045 (1964)

GARTNER,L.M., ARIAS,I.M.:
Studies of prolonged neonatal jaundice in the breast-fed infant.
J.Pediat. 68, 54 (1966)

GLEISS,J.:
Zur medikamentösen Hyperbilirubinämie bei Frühgeborenen.
Vortrag 146.Tgg.Rheinisch-Westf.Kinderärztevereinigung Bad Godesberg, 13.Mai 1961

GOTTLIEB,R., PESACH,J., RIMON,A.:
The role of lysolecithin and cholesterol in icterus neonatorum.
J.Pediatr. 58, 829 (1961)

GOTTLIEB,R., KEARNS,P.:
Icterus neonatorum.IV.The role of the placenta in visible icterus neonatorum.
J.Clin.Invest. 10, 319 (1931)

GRAY,C.H.:
The bile pigments.
Brit.Med.Bull. 13, 94 (1957)

GRODSKY,G.M., CARBONE,J.V.:
The synthesis of bilirubin glucuronide by tissue homogenates.
J.Biol.chem. 226, 449 (1957)

GRODSKY,G.M., CARBONE,J.V., FANSKA,R.:
Enzymatic defect in metabolism of bilirubin in fetal and newborn rat.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 97, 291 (1958)

HARGREAVES,T., HOLTON,J.B.:
Jaundice of the newborn due to novobiocin.
Lancet 839 (1962)

HARRIS,R.C., ANDERSON,D.H., DAY,R.L.:
Obstructive jaundice in infants with normal biliary tree.
Pediatrics 13, 293 (1954)

HARRIS,R.C., LUCEY,J.F., MAC LEAN,J.R.:
Kernicterus in premature infants associated with low concentrations of bilirubin in the plasma.
Pediatrics 21, 875 (1958)

HAWORTH,J.C., FORD,J.D.:
The effect of early and late feeding and glucagon upon blood sugar and serum bilirubin levels of premature babies.
Arch.Dis.Childh. 38, 328 (1963)

HECKER,W.CH.:
Formen des Verschlußikterus im Neugeborenenalter, Diagnostik und Therapie.
Med.Klinik 57, 1389 (1962)

HILGENBERG,F.C.:
Statistischer Beitrag zur Frage des Icterus neonatorum simplex.
Mschr.Geburtsh.Gynäk. 68, 326 (1925)

HILL,R.M., KENNELL,J.H., BARNES,A.C.:
Vit-K-administration and neonatal hyperbilirubinemia of unknown etiology.
Amer.J.Obstetr.Gyn. 82, 320 (1961)

HIRSCH,A.:
Die physiologische Ikterusbereitschaft des Neugeborenen.
Zschr.Kinderhk. 9, 196 (1913)

HOFFBAUER,H., PETTENKOFER,H.J.:
Blutgruppenunverträglichkeiten als Ursachen des Icterus neonatorum?
Dtsch.med.Wschr. 78, 214 (1953)

HOHMAN,G.:
Studies on physiologic hyperbilirubinemia of negro and white premature infants.
Pediatrics 22, 1115 (1958)

HSIA,D.Y.Y., PATTERSON,P., ALLEN,F.H., DIAMOND,L.K., GELLIS,S.S.:
Prolonged obstructive jaundice in infancy.I.general survey of 156 cases.
Pediatrics 10, 243 (1952)

HSIA,D.Y.Y., ALLEN,F.H.jr., GELLIS,S.S., DIAMOND,L.K.:
Serum bilirubin levels in the newborn infant.
Pediatrics 42, 277 (1953)

HSIA,D.Y.Y.:
Chicago 1959: Inborn errors of metabolism.
The yearbook publishers.

HSIA,D.Y.Y., DOWBEN,R.M., RIABOV,S.:
Inhibitors of glucuronyl transferase in the newborn.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 111, 326 (1963)

JENDRASSIK,L., GRÓF,P.:
Vereinfachte photometrische Methode zur Bestimmung des Blutbilirubins.
Biochem.Z. 297, 81 (1938)

KALLER,H., KOLL,W.:
Der Einfluß von zugeführter Glukuronsäure auf die Dauer der Avertin-Narkose.
Arch.exper.Path.Pharmak. 220, 225 (1953)

KAUFMANN,H.J.:
Die Gefährdung des Neugeborenen durch Medikamente.
Paediat.prax. 4, 137 (1965)

KEHRER,F.A.:
Studien über den Ikterus neonatorum.
Österr.Jahrbuch Pädiatr.hrsg.von Ritter v. Rittershain und Herz.Bd. 2, 71 (1871)

KEPP,R., LANGER,H.:
Die Bedeutung des Vakuumextraktors für Klinik, Praxis und Lehre.
Zbl.Gynäc. 85, 2 (1963)

KLUGE,A., FUCHS,R., SCHINDLER,E.:
Diagnostische Möglichkeiten zur Früherkennung einer Ikterusgefährdung von Neugeborenen.
Med.Welt 39, 2058 (1964)

KÖNIG,H.:
Über den Bilirubinstoffwechsel beim Neugeborenen und seine Beeinflussung durch Medikamente.
Ärzt.Forsch. 14/1, 379 (1960)

KRAMER-MAYER,B., KELLER,M., HOTTINGER,A.:
Über den frauenmilchinduzierten Icterus prolongatus des Neugeborenen.
Helvetia Paediatrica Acta Vol.23 (1968)
Fasc.I, p. 68-76

KÜNZER,W.:
Leitsymptom:Das gelbe Kind.
Münch.med.Wschr. 101, 1830 (1959)

KUNDRATITZ,K., WOLF,H.G.:
Neugeborenenikterus.Diagnostik und Therapie.
Paediat.prax. 1, 145 (1962)

LAURENCE,B.:
Danger of Vit K analogue to newborn.
Lancet 1, 819 (1955)

LAURITZEN,C., LEHMANN,W.D.:
Zur Pathogenese des Ikterus neonatorum.
Archiv f. Kinderheilkunde 174, 1 (1966)

LEONARD,ST., ANTONY,B.:
Giant Cephalhämatoma of newborn with hämorrhagic Disease and Hyperbilirubinemia.
Amer.J.Dis.Child. 101, 170 (1961)

LEIKIN,S.L., RHEINGOLD,J.J., SITES,J.G.:
Frequency of ABO-Erythroblastosis.
Pediatrics 22, 65 (1958)

LÜCKING,TH., KÜNZER,W.:
Adsorption von Darmbilirubin an Kohle.
Klin.Wschr. 44, 469 (1966)

LUCEY,J.F., DOLAN,R.G.:
Hyperbilirubinemia of newborn infants associated with the parenteral administration of a Vit K analogue to the mothers.
Pediatrics 23, 553 (1959)

LUCEY,J.F.:
Hyperbilirubinemia of Prematurity.
Pediatrics 25, 690 (1960)

LUCEY,J.F., FERREIRO,M., HEWITT,J.:
Prevention of hyperbilirubinemia of prematurity by phototherapie.
Pediatrics 41, 1047 (1968) und Ber.Gyn.2, 177 (1969)

MARTIUS,G.:
Einteilung des Icterus neonatorum.
Deutsch.med.Wschr. 82/2, 1422 (1957)

MARTIUS,G., ZIMMER,F., FACKLER,E.:
Untersuchungen über die Leistungsfähigkeit der Leber in den ersten Lebenstagen.
Arch.Gynäcol. 188, 539 (1957)

MARTIUS,G.:
Pathogenese und Behandlung des Belastungsikterus bei Frühgeborenen und operativ entwickelten Neugeborenen.
Dtsch.med.Wschr. 83, 1691 (1958)

MARTIUS,G., HUBER,W.:
Bromsulphthalein-Clearance und Bilirubinbestimmungen im Neugeborenenalter.
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 24, 1097 (1964)

MATTENHEIMER,H.:
Mikromethoden für das klinisch-chemische und biochemische Laboratorium.
Berlin 1961

MENTZEL,H., WOLF,H.:
Die Beeinflussung des Frühgeborenen-Ikterus durch Wehenmittel.
Klin.Wschr. 41, 815 (1963)

MILLER,C.A., REED,H.R.:
The relation of serum bilirubin to respiratory function of premature infants.
Pediatrics 21, 362 (1958)

ODELL,G.B.:
The dissociation of Bilirubin from Albumin and its clinical implications.
J.Pediatr. 55, 268 (1959a)

ODELL,G.B.:
Studies in Kernicterus.I.The protein binding of bilirubin.
J.Clin.Invest. 38, 823 (1959 b)

OSKI,F.A., NAIMAN,J.L.:
Red all binding of bilirubin.
J.Pediatr. 63, 1034 (1963)

PEIPER,A.:
Krankheiten der Neugeborenen.Band 3, 1958

PFLEIDERER,A.jr.:
Diskussionsbemerkung zum Vortrag: M.Beutler, Forceps versus Vakuumextraktion.
Oberrhein.Ges.Gebh.und Gynäk. 25.April 1964, Basel

PFLEIDERER,A.jr.:
Der Ikterus des Neugeborenen aus der Sicht des Geburtshelfers.Seine Entstehung und seine Gefahren.
Med.Welt 1965, 2841

RAUSEN,A.R., DIAMOND,L.K.:
"Enclosed" hämorrhage and neonatal jaundice.
Amer.J.Dis.Child. 101, 164 (1961)

REICH,J., MARTIN,E.:
Influence of birth-weight,sex and Oxytocins on neonatal icterus in premature babies.
Z.Kinderheilk. 95/3, 209 (1966)

ROSS,S.G., WAUGH,T.R., MALLOY,H.T.:
The metabolism and excretion of bile pigment in icterus neonatorum.
J.Pediatr. 11, 397 (1937)

SCHELLONG,G.:
Normalwerte des Serumbilirubins bei gesunden reifen Neugeborenen.
Icterus neonatorum, Thieme 1962

SCHIFF,E., FÄRBER,E.:
Beitrag zur Lehre des Ikterus neonatorum.
Jb.Kinderhk. 97, 245 (1922)

SCHMID,R.:
Direct-reacting bilirubin,bilirubin glucuronide, in serum,bile and urine.
Science 134, 76 (1956a)

SCHMID,R.:
Glucuronsäure-konjugiertes Bilirubin,das direkt reagierende Bilirubin in Serum,Harn und Galle.
Schweiz.med.Wschr. 86, 775 (1956 b)

SCHMID,R.:
Neuere Gesichtspunkte auf dem Gebiet des Gallenfarbstoffwechsels.
Helvet.med.acta. 24, 273 (1957)

SCHMID,R., HAMMAKER,L., AXELROD,J.:
The enzymatic formation of bilirubin glucuronide.
Arch.Biochem. 70, 285 (1957)

SCHMÖGER,R.:
Besonderheiten des Icterus neonatorum Frühgeborener.
Arch.Kinderhk. 150, 226 (1955)

SCHULTZE-JENA,B.S., SCHAPER,G.:
Galaktosämie.
Zschr.Kinderhk. 80, 267 (1957)

SCHWOB,M., PERRY,R., BOYER,A., HOLT,L.E.jr., HALLMANN,N., BACKMANN,A., HJELT,L.:
The influence of sodium glucuronate on hyperbilirubinemia of the newborn-further observation.
Pediatrics 25, 686 (1960)

SHORTER,R.G., LOGAN,G.B., BOLLMAN,J.L., BAGGENSTOSS,A.H.:
Neonatal hepatitis.
Proc.Mayo-Klinik 36, 148 (1961)

SILVERMAN,W.A., ANDERSON,B.H., BLANC,W.A., CROZIER,D.N.:
A difference in mortality rate and incidence of Kernikterus among premature infants alotted to two prophylactic antibacterial regimes.
Pediatrics 18, 614 (1956)

STEMPFEL,R., BROMAN,B., ESCORDO,F.E., ZETTERSTRÖM,R.:
Obstructive jaundice complicating hemolytic disease of the newborn.
Pediatrics 17, 471 (1956)

STRÖDER,J., KUNZER,W., MÜLKE,G.:
Zur Frage der Synkavit-Schädigung unreifer und reifer Neugeborener.
Klin.Wschr. 35, 857 (1957)

SWOBODA,W., WOLF,H.G.:
Der Ikterus neonatorum prolongatus beim kongenitalen Myxödem.
N.österr.Zschr.Kinderhk. 1, 149 (1955)

TAYLOR,P.M., BRIGHT,N.H., BIRCHARD,E.L.:
The effect of race,weight loss and the time of clamping of the umbilical cord and neonatal bilirubinemia.
Biol.neonat. 5, 299 (1963)

TAYLOR,P.M., BIRCHARD,E.L., BRIGHT,N.H., WOLFSON,J.H., WATSON,D.W.:
Hyperbilirubinemia in infants of diabetic mothers.
Amer.J.Dis.Child. 98, 499 (1959)

THEILE,H.:
Biochemie,Pathogenese,Prophylaxe und Therapie der Hyperbilirubinämie und der Bilirubinencephalopathie.
Mschr.Kinderhk. 111, 1 (1963)

TÖRÖK,J., SZÁBO,L.:
Über die Gelbsucht der Frühgeborenen.
Acta paediatr.hung.Vol 1, 55 (1960a)

TÖRÖK,J., SZÁBO,L.:
Jahreszeitliche Schwankungen in der Intensität des Neugeborenenikterus.
Acta paediatr.hung. 1, 75 (1960 b)

TROLLE,D.:
Incidence and possible relation to the athetosis of neonatal jaundice of unknown aetiology.
Arch.Dis.Child.clonders. 39, 85 (1964a)

TROLLE,D.:
Icterus neonatorum.
Acta obstet.et gynec.Scandinav. 44, 180 (1964 b)

ULSTROM,R., EISENKLAM,E.:
The enterohepatic shunting of bilirubin in the newborn infant.II.Use of oral activated chorcoal to reduce "normal serum bilirubin values."
J.Pediatr. 65, 27 (1964)

VAUGHAN,V.C.:
The problem of hyperbilirubinemia.
South.Med.J. 54, 725 (1961)

VEST,M.:
Zur Frage der Einwirkung von Naphthochinonderivaten (Synkavit) auf den Serumbilirubingehalt der Frühgeburten.
Schweiz.med.Wschr. 88, 59 (1958a)

VEST,M.:
Der Einfluß von Naphthohydrochinonderivaten (wasserlöslichen Vit-K-Ersatzpräparaten,Synkavit) auf Erythrocytenabbau und auf das Glukuronidbildungsvermögen der Leber in vitro.
Schweiz.med.Wschr. 88, 969 (1958 b)

VEST,M.:
Physiologie und Pathologie des Neugeborenenikterus.
Suppl.Ann.paediat.Bibl.paediat.Fasc. 69,
S.Karger, Basel (1959a)

VEST,M.:
Studien zur Entwicklung des Glucuronidbildungsvermögens der Leber beim Neugeborenen.
Schweiz.med.Wschr. 89, 102 (1959 b)

VEST,M.:
Insufficient glucuronide formation of the pathogenesis of icterus neonatorum.
Arch.Dis.Child. 33, 473 (1959 c)

VEST,M.:
Bilirubinstoffwechsel beim Feten und Neugeborenen.
Symposion über Blutbildung und Blutumsatz beim Feten und Neugeborenen.
Gießen, Mai 1961 a

VEST,M.:
Zur Differentialdiagnose des Neugeborenenikterus.
Schweiz.med.Wschr. 91, 1055 (1961 b)

VEST,M.:
Vergleichende Untersuchungen über die Toxizität von Phenazetin und N-Acetyl-p-aminophenol.
Dtsch.med.Wschr. 87, 2141 (1962)

VEST,M.:
Bilirubinstoffwechsel beim Feten und Neugeborenen.
Z.Geburtsh.Gynäk.Beilageheft 7.Band,160,1(1963)

WATERS,W.J., DUNHAM,R., BOWEN,W.R.:
Inhibition of bilirubin conjugation in vitro.
Proc.Soc.Exper.Biol.Med. 99, 175 (1958)

WEILAND,A., LANGER,H.:
Hyperbilirubinämien bei Neugeborenen nach Vakuumextraktion.
Geburtsh.und Frauenheilk.25, 320 (1965)

WESPI,H.J.:
Synkavit-Ikterus und Vit K-Prophylaxe beim Neugeborenen.
Gynaecologia 145, 341 (1958)

WIEGAND,U., SCHNEEWEISS,B.:
Klinische Untersuchungen bei Hyperbilirubinämien im Neugeborenenalter.
Z.Kinderhk. 89, 277 (1964)

WILLI,H.:
Synkavit-Schädigung bei Frühgeburten.
Helvet.paediatr.acta 11, 325 (1956 a)

WILLI,H.:
Innenkörperbildung durch "wasserlösliche Vit-K-Präparate".
Schweiz.med.Wschr. 86, 1458 (1956 b)

WITH,T.K.:
Bestimmung von Bilirubin in kleinen Blutmengen (Cutanblut).
Hoppe-Seylers Z.physiol.Chem. 278, 120 (1943)

WOOD,B.S.B., CULLEY,P.E., WATERHOUSE,J.A.H., POWELL,D.J.:
Factors influencing neonatal jaundice.
Arch.Dis.Childh. 37, 371 (1962)

YLPPÖ,A.:
Ikterus neonatorum (inkl.Ikterus neonatorum gravis) und Gallenfarbstoffsekretion beim Fötus und Neugeborenen.
Zschr.Kinderhk. 9, 208 (1913)

ZETTERSTRÖM,R., STRINDBERG,B., ARNHOLD,R.G.:
Hyperbilirubinemia and ABO and hemolytic disease in newborn infants of diabetic mothers.
Acta paediatr.(Uppsala) 47, 238 (1958)

ZUELZER,W.W.:
Neonatal jaundice and mental retardation.
A.M.A.Arch.of Neurol. 3, 127 (1960)

Herrn Prof.Dr.H.Roemer möchte ich für die Übernahme des Coreferates, Herrn Priv.-Doz.Dr.A.Pfleiderer für die Überlassung des Themas und die freundliche Betreuung bei der Ausführung der Arbeit danken.

Lebenslauf

Am 24. Oktober 1941 wurde ich, Hertwiga Nowak, als 3. Kind des Kaufmannes Valentin Nowak und seiner Ehefrau Elly, geb. Mevius in Gurtsch/Strehlen in Schlesien geboren.
1945 zogen wir in die Oberpfalz/Bayern, wo ich von 1948 bis 1951 die Volksschule besuchte. 1951 zogen wir nach Düsseldorf um. Dort trat ich nach einem weiteren Jahr Volksschule 1952 in den humanistischen Zweig der Goethe-Schule II ein, wo ich 1961 die Reifeprüfung ablegte. Zum Sommersemester 1961 immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät in Tübingen. Hier bestand ich nach zwei Semestern das Vorphysikum und nach weiteren drei Semestern das Physikum. Die klinischen Semester verbrachte ich ebenfalls in Tübingen und bestand im Februar 1967 vor dem Ärztlichen Prüfungsausschuß der Eberhard-Karls-Universität das medizinische Staatsexamen.

Seit März 1967 arbeitete ich im Städtischen Krankenhaus Pforzheim. Nach zweijähriger Medizinalassistentenzeit erhielt ich meine Approbation und war danach über 13 Monate in der Chirurgischen Abteilung desselben Krankenhauses als Vollassistentin tätig.